

ORODISPERGOVATELNÉ FILMY, TECHNOLOGIE JEJICH VÝROBY A SPECIFICKÉ POMOCNÉ LÁTKY PRO PŘÍPRAVU

VERONIKA WALICOVÁ, JAN GAJZIOK
a DAVID VETCHÝ

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého třída 1946/1, 612 42 Brno
gajdziokj@vfu.cz, vetchy@email.cz

Došlo 6.8.15, přijato 18.11.15.

Klíčová slova: orodispergovatelné filmy, metoda odpařování rozpouštědla, extruze taveniny, filmotvorné polymery, plastifikátory, sladidla, chuťová korigencia, stimulatory tvorby slin

Obsah

1. Úvod a výhody orodispergovatelných filmů
2. Technologie přípravy a výroby orodispergovatelných filmů
3. Pomocné látky pro přípravu orodispergovatelných filmů
 - 3.1. Filmotvorné polymery
 - 3.2. Plastifikátory a jejich funkce
 - 3.3. Korigencia chuti, barviva a stimulatory tvorby slin
4. Přehled registrovaných orodispergovatelných filmů
5. Závěr

1. Úvod a výhody orodispergovatelných filmů

Pojem orodispergovatelný film (orodispersible film, ODF), definovaný Evropskou lékovou agenturou (EMA), je v literatuře zaměnitelný s označením orální proužek (oral strip), orální oplatka (oral wafer) nebo s označením dle terminologie FDA (USA) rozpustný film (soluble film) (cit.^{1–4}). V Doplnku 2013 Českého lékopisu 2009 je mezi orálními přípravky nově zařazen článek věnovaný této inovativní lékové formě – Filmy dispergovatelné v ústech (*Lamina pro orodispersione*). Zde jsou ODF definovány jako jednovrstvé nebo vícevrstvé plátky z vhodného materiálu určené k umístění do ústní dutiny, kde se rychle dispergují⁵. Společně s orodispergovatelnými tabletami (ODT) se ODF řadí do skupiny orálně dispergovatelných lékových forem⁶.

ODF je z aplikačního hlediska charakteristický tím, že se po vložení do dutiny ústní (obvykle na jazyk) rychle

rozpouští nebo rozpadá ve slinách a během několika sekund se do dutiny ústní uvolní léčivá látka. Následuje snadné polknutí vzniklé disperze bez nutnosti zapíjení^{4,7}. Právě obtíže při polykání konvenčních lékových forem jsou častým problémem řady pacientů, především pak u dětí, starších osob, pacientů trpících dysfagií, duševně nemocných, pacientů po chirurgických výkonech nebo při stavech provázených nevolnostmi a zvracením (kinetózy, migrenózní stavy, atd.)⁴. V těchto situacích lze s výhodou využít ODF, které mají navíc výhodné biogalenické vlastnosti, především vysokou biologickou dostupnost léčiva, které se vstřebává i přes sliznici dutiny ústní před polknutím⁸. Tím dochází ke snížení dráždění žaludeční sliznice. Transmukózní absorpce navíc vede k obcházení efektu prvního průchodu játry^{1,6}. Z tohoto důvodu nejsou ODF bioekvivalentní s klasickými perorálními formulacemi⁸. Z pohledu farmaceutických firem jsou proto zajímavé tím, že formulováním léčiva do této lékové formy lze rozšířit patentovou ochranu⁹.

ODF představují moderní, neinvazivní lékovou formu spojující výhody tekutých přípravků (snadné polykání, rychlý nástup účinku) a pevných konvenčních lékových forem (přesně odměřená dávka, stabilita, pohodlnost aplikace, atd.)⁸. Oproti ODT jsou ODF odolnější vůči mechanickému namáhání a zpravidla jsou charakteristické rychlejším rozpadem (rozpouštěním) díky snadnému smáčení povrchu filmu slinami¹⁰. Dále je omezeno riziko dušení u dětí a nespoučujících pacientů při předčasném polknutí nebo vdechnutí ODT před jejím rozpadem v dutině ústní¹¹. Určitým omezením zůstává možnost zapracování pouze omezeného množství léčiva z důvodu nízké hmotnosti celé formulace. Koncentrace léčivé látky může dosáhnout až 50 % hmotnosti filmu. Filmy Gas-X[®] Thin Strips (Novartis, Švýcarsko) s obsahem 62,5 mg deflatalencia simetikonu jsou příkladem filmů s vysokým hmotnostním podílem léčiva¹.

2. Technologie přípravy a výroby orodispergovatelných filmů

Mezi základní metody přípravy ODF se řadí metoda odpařování rozpouštědla (solvent casting method) a extruze taveniny (hot-melt extrusion). Jedná se již o konvenční technologie aplikovatelné v průmyslovém měřítku⁹. Pro tyto metody je společné, že léčivá látka je přidávána do filmotvorné disperze a tudíž je vystavena řadě procesních proměnných, které mohou ovlivnit vlastnosti použitého léčiva¹². Metoda odpařování rozpouštědla představuje v praxi nejčastěji používanou technologii přípravy filmových lékových forem, jejímž principem je odlévání viskózní disperze léčiva, filmotvorného polymeru a ostatních

pomocných látek s následným odpařením rozpouštědla^{4,13}. Následuje proces sušení, ve kterém jsou odstraněna zbytková rozpouštědla za přesně definovaných podmínek. Posledním krokem je vyrazení konečné lékové formy z odliktů⁴. Metoda extruze taveniny je charakteristická roztavením směsi všech pomocných látek a léčiva, s následnou homogenizací vzniklé směsi. Poté je tavenina za kontrolovaných podmínek protlačena otvorem tak, aby výsledným produktem byl film požadované tloušťky. Následně probíhá chlazení a vyrazení konečných lékových forem¹³. Jelikož celý proces probíhá za zvýšených teplot, může docházet k rozkladu termolabilních účinných látek, nebo ke změně vlastností ostatních pomocných látek⁴.

Nově se lze setkat s tzv. metodou tisku léčiva na nemedikovaný film (drug-printing), která je vhodná především pro nestálá léčiva podávaná v malé dávce^{9,12}. V současnosti se nejčastěji využívají dvě metody tisku, tzv. inkoustový tisk (inkjet printing) a tzv. flexotisk (flexographic printing). Nanášení disperze s obsahem léčiva na povrch filmu je v případě inkoustového tisku uskutečněno tryskou na základě termického dávkování nebo za využití piezoelektrických elementů¹². Flexotisk je pravděpodobně vhodnější technologie pro velkokapacitní výrobu orálních filmů v průmyslu. Požadovaná dávka disperze s léčivem je nanášena na nemedikovaný film díky systému válců⁹. Nespornou výhodou metody tisku léčiva na nemedikovaný film je nižší riziko ovlivnění stability léčivé látky při jejím zpracování do lékové formy, protože léčivo není vystaveno mechanickému stresu při homogenizaci odlévací disperze nebo změnám teploty¹⁴. Příkladem dalších inovativních technologií v přípravě orálních filmů je sprejové nanášení účinné látky na nemedikovaný film (spraying), technologie válcování filmu (rolling) nebo elektrostatické zvláknění (electrostatic spinning)^{4,9}.

3. Pomocné látky pro přípravu orodispergovatelných filmů

3.1. Filmotvorné polymery

Základem ODF je polymerní matrice složená z jednoho nebo více filmotvorných polymerů zpravidla hydrofilní povahy. Jejich hlavní funkcí je zajistit dostatečnou mechanickou odolnost filmu pro snadnou manipulaci a transport, jeho vhodné biogalenické vlastnosti a stabilitu¹. Správná volba filmotvorného polymeru má tedy zásadní význam pro úspěšnou přípravu filmu⁹. Obsah filmotvorného polymeru by měl zaujímat minimálně 45 % hmotnosti suchého filmu, vhodnější je však vyšší obsah okolo 60 až 65 % hmotnosti filmu¹⁵.

Filmotvorné polymery pro farmaceutické použití musí být netoxické, nedráždivé, bez obsahu nečistot, bez chuti, dobře smáčivé vodným médiem, snadno dostupné, dostatečně stabilní a neměly by prodloužovat dobu rozpadu filmu¹⁵. V technologii přípravy ODF se využívají filmotvorné polymery jak přírodního, tak syntetického původu, které nezpožďují rozpad nebo rozpouštění lékové formy. Pro

formulaci ODF se nejčastěji využívá pululan, želatina nebo hypromelosa^{1,15}. Vedle filmotvorných polymerů, jako konstitutivních pomocných látek, se do složení ODF dále přidávají především plastifikátory a plniva, v případě potřeby také barviva, chuťová korigencia a stimulatory tvorby slin^{4,15}.

Přírodní polymery

Jedná se nejčastěji o přírodní polysacharidy a polypeptidy, které vynikají biokompatibilitou a jsou z organismu snadno eliminovány. Jejich použití je však spojeno s rizikem antigenicity a možnou variabilitou vlastností napříč šaržemi¹⁶. Pro jejich zpracování do lékové formy je zpravidla vyžadován charakteristický technologický postup, jako např. příprava disperzí s obsahem agaru a želatiny za zvýšené teploty nebo potřeba rozpouštění chitosan v roztoku o kyselém pH¹⁷. Zástupcem polypeptidů s filmotvornými vlastnostmi je především zmiňovaná želatina¹⁸. V literatuře se lze setkat s možností přípravy filmotvorné matrice na bázi polysacharidů z pektinu⁹, alginátu sodného¹⁹ nebo chitosanu a chondroitin sulfátu¹⁷. Příkladem přírodních gum běžně obsažených ve složení ODF jsou xanthanová klovatina, arabská klovatina, guar, kragenan nebo tragant. Jelikož uvedené přírodní gummy mohou podstatně zvyšovat dobu rozpadu filmu, jsou přidávány pouze v malém množství jako modifikátory látkového složení, vždy v kombinaci s ostatními filmotvornými polymery²⁰. V praxi se lze, z čistě přírodních polymerů, nejčastěji setkat s využitím pektinu a želatiny.

Pektin

Pektin je vysokomolekulární rostlinný polysacharid aniontového charakteru, jehož základní strukturální jednotkou je substituovaná kyselina galakturonová²¹. Na hlavním řetězci jsou úseky bohaté na substituci α -(L)-rhamnosou²². Nevýhodou přírodního pektinu je zpomalení rozpouštění ODF po jejich podání do dutiny ústní a jeho výrazné mukoadhezivní vlastnosti. Za účelem zrychlení rozpouštění se využívá modifikovaný pektin charakteristický nižší molekulovou hmotností, resp. viskozitou⁹. Pektin je obsažen např. v přípravku ODF Sudafed[®] PE Quick dissolve strips (McNeil-PPC, USA) s obsahem fenylefrin hydrochloridu pro uvolnění nasální kongesce⁴.

Želatina

Želatina je čištěná bílkovina získaná hydrolyzou kolagenu²³. Nevýhodou ODF připravených z želatiny je tvorba viskózního gelu, který vzniká po hydrataci filmu slinami v ústech¹⁸. Želatinu samotnou tedy nelze řadit mezi perspektivní filmotvorné polymery²⁴. Výhodnější vlastnosti, především rychlejší rozpouštění, byly popsány u filmů připravených z rybí želatiny¹⁵.

Modifikované škroby

Škroby jsou významnou skupinou filmotvorných polymerů přírodního původu. Filmy připravené z nativního škrobu jsou charakteristické nevyhovující mechanickou odolností, špatnou smáčivostí a řadou problémů při formu-

laci⁹. Vhodnou alternativou je využití derivátů škrobu, jako je předbobtnalý škrob, hydroxypropylškrob, maltodextriny nebo pululan.

Stupeň hydrolyzy škrobu je charakterizován tzv. dextrosovým (glukosovým) ekvivalentem (DE), který udává zdánlivý obsah volné glukosy v daném produktu v % po přepočtu na sušinu hydrolyzáta. Při vyšších hodnotách DE je stupeň depolymerace škrobu vyšší, molekulová hmotnost vzniklého produktu je nižší^{21,25}.

Předbobtnalý škrob

Předbobtnalý škrob je chemicky a/nebo mechanicky upravený nativní škrob s úplně nebo částečně popraskanými škrobovými zrny. Předbobtnalý škrob s kompletně popraskanými škrobovými zrny je snadno rozpustný ve studené vodě, zatímco částečná úprava vede ke vzniku rozpustných i nerozpustných frakcí. Výběrem typu předbobtnalého škrobu lze ovlivnit dobu rozpadu ODF⁹. Předbobtnalý škrob je např. součástí složení přípravku ODF Theraflu[®] Thin Strips (Novartis, Švýcarsko) s obsahem difenhydramin hydrochloridu, resp. dextromethorfan hydrobromidu, pro léčbu alergií, nachlazení nebo suchého kašle⁴.

Hydroxypropylškrob

Jedná se o hydroxypropylovaný ether nativního škrobu, který je prakticky nerozpustný ve vodě²¹. Pro zapracování hydroxypropylškrobu je vhodná teplota okolo 70 °C, a to především z důvodu vyšší kvality konečného produktu⁹. Příkladem je chemický a fyzikálně upravený granulární hydroxypropylškrob Lycoat[®] NG 73 (Roquette, Francie). Jedná se o nový komerčně dostupný filmotvorný polymer získávaný ze škrobových zrn hrachu, který je přímo určen pro přípravu ODF¹⁵. Lycoat[®] NG 73 je nosným polymerem pro přípravu ODF s obsahem 12,5 mg tianeptinu (tricyklické antidepresivum), které byly v rámci preklinického hodnocení bioekvivalentní s referenčním vzorkem, tabletami Stablon[®], s obsahem 12,5 mg sodné soli tianeptinu²⁶.

Maltodextriny

Jako maltodextriny se označuje směs glukosy, disacharidů a polysacharidů získaná částečnou hydrolyzou škrobu s hodnotou DE nižší než 20 se snadnou rozpustností ve vodě^{9,23}. Díky vyšší viskozitě odlévací disperze a lepší schopnosti tvořit filmy jsou pro formulaci ODF vhodnější maltodextriny s nízkou hodnotou DE. Filmy z těchto maltodextrinů jsou obecně flexibilnější a méně lámavé oproti filmům připraveným z modifikovaných škrobů⁹. Kombinace maltodextrinů s plnivem mikrokrytalickou celulosou zlepšuje vzhled filmů a redukuje jejich lepivost²⁷. Tato kombinace tvoří matrici přípravku ODF Risperidon HEXAL[®] SF (Hexal AG, Německo) s obsahem risperidonu, určeného pro léčbu schizofrenie⁴.

Pululan

Jedná se o hůře dostupný a ekonomicky nákladnější filmotvorný polymer, který je produkován kvasinkou *Au-*

reobasidium pullulans fermentací škrobu⁹. V literatuře bývá označován jako nejvhodnější filmotvorný polymer, jelikož vytváří hladké, průhledné a především stabilní ODF¹. Z ekonomických důvodů se pululan často kombinuje s dalšími kompatibilními a dostupnějšími polymery, např. s alginátem nebo karmelosou¹⁸. Kvalitní filmy lze připravit kombinací pululanu s gumou guar, xanthanovou klovatinou a karagenanem²⁴. Za účelem snížení ceny konečného produktu lze nahradit zhruba 50–80 % pululanu nativním škrobem bez ztráty výhodných vlastností pululanu¹. Pululan vytváří matrici přípravku ODF Listerine[®] Pocket Packs (McNeil-PPC, USA) s obsahem silic pro osvěžení dechu a ke snížení počtu mikroorganismů v dutině ústní^{1,4}.

Celulosové deriváty

Přítomnost jedné primární a dvou sekundárních hydroxylových skupin v základní strukturní jednotce celulosy umožňuje řadu chemických reakcí. Vzniklé deriváty se liší svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi a nalézají široké uplatnění²⁸. Zavedením hydrofilních skupin se celulosa stává rozpustnou ve vodě²⁹. Pro formulaci ODF se běžně využívají nízkoviskozitní stupně hypromelosa (hydroxypropylmethylcelulosa, HPMC), hyprolosa (hydroxypropylcelulosa, HPC) a karmelosa sodné soli (karboxymethylcelulosa sodná sůl, NaCMC)⁴.

Hypromelosa

HPMC je dostupná v řadě modifikací, které se vzájemně liší molekulovou hmotností, stupněm substituce a poměrem hydroxypropylových (HPS) a methoxylových skupin (MS)³⁰. HPS je relativně hydrofilní a zajišťuje rychlou hydrataci polymeru, zatímco MS je více hydrofobní. HPMC s vysokým podílem HPS může zpomalit uvolňování léčiva z matrice v důsledku tvorby gelové vrstvy po kontaktu s disolučním médiem. Vyšší podíl MS může zvýšit viskozitu disperzí HPMC a následně také mechanickou odolnost filmů. Pro přípravu ODF se nejčastěji využívá HPMC typu E (MS 28–30 %, HPS 7–12 %) a typu K (MS 19–24 %, HPS 4–12 %) ^{9,21,23}. Vhodné jsou především typy K3, E3, E5 a E15 z důvodu nízké viskozity odlévací disperze a optimální teploty skelného přechodu^{7,9}. HPMC je součástí složení řady ODF dostupných na trhu. Příkladem je přípravek Suboxone[®] (Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, USA), s obsahem buprenorfinu a naloxonu, určený pro udržovací léčbu závislosti na opioidech nebo film Zuplenz[®] (Galena Biopharma, USA) s obsahem ondansetronu pro léčbu nevolnosti a zvracení u onkologických pacientů⁴.

Hyprolosa

HPC představuje jediný ve vodě rozpustný derivát celulosy s termoplastickými vlastnostmi¹⁵. Vzhledem k relativně vysoké teplotě skelného přechodu vytváří HPC ve srovnání s ostatními filmotvornými polymery křehké a tuhé filmy, které jsou charakteristické pomalejším rozpouštěním¹⁸. HPC je obsažena ve složení přípravku ODF Sildenafil Sandoz (Sandoz, Německo) s obsahem sildenafilu citrátu pro léčbu erektilní dysfunkce³¹.

Karmelosa sodná sůl

NaCMC je dostupná v různých stupních substituce od 0,4 do 1,5. Vyšší hodnota stupně substituce souvisí s poklesem interakcí mezi jednotlivými řetězci polymeru vlivem vyššího počtu substituovaných hydroxylových skupin⁹. Lze tedy předpokládat, že pro přípravu rychle rozpustného matricového filmu je vhodnější NaCMC o vyšším stupni substituce. Dobré filmotvorné vlastnosti jsou popisovány i u enzymaticky modifikované NaCMC (cit.¹⁵). NaCMC byla použita jako nosný polymer při formulaci filmů s obsahem adsorpčního uhlí (*Carbo activatus*), které se klinicky využívá u akutních průjmů a při intoxikacích³².

Syntetické polymery

Výhodou syntetických polymerů je flexibilita při tvorbě nových produktů s vysokou mírou reprodukovatelnosti. Na trhu je dostupná řada syntetických polymerů s širokým spektrem vlastností¹⁶. V technologii přípravy ODF se uplatňuje především polyvinylalkohol (PVA), povidon (polyvinylpyrolidon, PVP), polyethylenoxid (PEO) a polymethakrylát (PMA)⁹.

Polyvinylalkohol

PVA je filmotvorným polymerem v komerčně dostupném produktu Kolliccoat[®] IR (BASF, Německo), který představuje inovativní roubovaný kopolymer PVA (75 %) a makrogolu (25 %). Jedná se o vhodnou kombinaci hydrofilního filmotvorného polymeru s kovalentně vázaným plastifikátorem. Přítomnost vnitřního plastifikátoru zabezpečuje výbornou flexibilitu výsledného filmu¹⁵. Výhodou kopolymeru je rovněž jeho snadná rozpustnost ve studené vodě⁹ a maskování hořké chuti navázaného makrogolu. Samotný PVA v kombinaci se škrobem tvoří matrici přípravku ODF Setofilm (Norgine, Velká Británie) s obsahem antiemetika ondansetronu^{33,34}.

Povidon

Přídavek PVP může podpořit bobtnavost filmu a tvorbu bariéry zpomalující uvolňování léčiva⁹. Pro zlepšení vlastností ODF lze PVP kombinovat např. s kopovidonem¹, s PVA nebo HPMC (cit.²⁴). PVP je obsažen ve struktuře přípravku ODF Benadryl[®] Allergy quick dissolve strip (McNeil-PPC, USA) s obsahem difenhydramin hydrochloridu pro léčbu alergie a zmírnění příznaků nemoci z nachlazení⁴.

Polyethylenoxid

Základní vlastností PEO je nízká hodnota teploty skelného přechodu (−67 °C), což podmiňuje vysokou hodnotou protažení a výraznou flexibilitu filmů připravených z PEO (cit.¹⁸). Z tohoto důvodu lze PEO označit jako filmotvorný polymer s vlastním plastifikačním účinkem. Redukcí množství pomocných látek je umožněno zapracovat větší množství léčivé látky do filmotvorné matrice. Doba rozpadu filmů připravených z PEO o nižší molekulové hmotnosti, např. POLYOX[™] WSR N-10 a N-80 (Dow Chemical, USA), je nižší než u filmů připravených z pulu-

lanu⁹. ODF z PEO jsou zpravidla připravovány metodou extruze taveniny.

Polymethakryláty

PMA, nejčastěji dostupné pod chráněným názvem Eudragit[®] (Evonik Industries, Německo), jsou kopolymery odvozené od esterů kyseliny akrylové a methakrylové^{35,36}. Příkladem praktického využití polymethakrylátů je matrice ODF NiQuitin[®] Mint (GlaxoSmithKline, Velká Británie) s obsahem nikotinu, které jsou určeny k léčbě závislosti na tabáku. Ve složení je konkrétně obsažen kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu typ A (kyselá forma), s poměrem karboxylových a esterových skupin 1:1. Z důvodu praktické nerozpustnosti zmiňovaného kopolymeru ve vodě je při výrobě jako rozpouštědlo využíván ethanol 96 obj.% (cit.^{23,37}).

3.2. Plastifikátory a jejich funkce

Plastifikátory zvyšují flexibilitu filmu a současně redukuje jeho křehkost především na základě snížení teploty skelného přechodu polymeru. Přídavek plastifikátoru je zpravidla do 20 % hmotnosti suchého polymeru. Nadměrné množství plastifikátoru může vést ke vzniku lepivého filmu nebo k narušení struktury filmu¹. Rostoucí koncentrace plastifikátoru také zvyšuje retenci vody, což může mít za následek snížení stability lékové formy¹⁸. Výběr vhodného plastifikátoru závisí na kompatibilitě plastifikátoru s léčivem, filmotvorným polymerem, použitým rozpouštědlem a ostatními pomocnými látkami¹. Špatná mísitelnost makrogolu 400, resp. esterů kyseliny citronové, s maltodextriny je příkladem inkompatibility mezi plastifikátorem a filmotvorným polymerem. Většina plastifikátorů může mít vliv i na další charakteristické vlastnosti lékové formy. Příkladem je sorbitol, který je do složení orálního filmu přidáván jako plastifikátor a zároveň jako sladidlo. Přídavek plastifikátoru může také ovlivnit rozpustnost léčivé látky, případně její absorpci⁴.

V praxi používanými plastifikátory jsou nízkomolekulární organická rozpouštědla přidávaná buď samostatně, anebo v kombinaci. V technologii přípravy ODF se mezi nejčastěji používané řadí glycerol, propylenglykol, sorbitol a nízkomolekulární makrogoly. Dalšími příklady jsou deriváty kyseliny ftalové (dimethyl-, diethyl-, dibutylftalát), deriváty kyseliny citronové (tributyl-, triethyl-, acetyl-citrát), triacetin a ricinový olej^{1,4,18}.

3.3. Korigencia chuti, barviva a stimulanty tvorby slin

Za účelem zlepšení chuťových vlastností se do složení orálních filmů přidávají přírodní nebo umělá sladidla, silice, pryskyřice, rostlinné extrakty nebo chemickou syntézou připravené chuťové esence. Z přírodních sladidel se tradičně využívá sacharosa, glukosa a fruktosa. Přídavkem polyolů (např. sorbitol, manitol, maltitol) je navíc dosaženo chladivého efektu. Polyoly nezanechávají hořkou chuť v ústech jako umělá sladidla¹. Pro orální použití je velmi

Tabulka I

Příklady průmyslově vyráběných ODF^{4,34,40,41}

Název přípravku	Výrobce	Účinná látka	Indikace
Benadryl [®] Allergy quick dissolve strip	McNeil-PPC (USA)	difenhydramin HCl	alergie, nachlazení
Chloraseptic [®] Sore Throat Relief Strips	Prestige Brands (USA)	benzokain	bolest v krku
Gas-X [®] Thin Strips	Novartis (Švýcarsko)	simetikon	nadýmání
Listerine [®] Pocket Packs	McNeil-PPC (USA)	silice	ústní hygiena
NiQuitin [®] Mint	GlaxoSmithKline (Velká Británie)	nikotin	odvykání kouření
Risperidon HEXAL [®] SF	Hexal AG (Německo)	risperidon	schizofrenie
Setofilm [®]	Norgine (Velká Británie)	ondansetron	nauzea a zvracení
Sildenafil Sandoz	Sandoz (Německo)	sildenafil citrát	erекtilní dysfunkce
Suboxone [®] Sublingual Film	Reckitt Benckiser Pharmaceuticals (USA)	buprenorfin, naloxon	udržovací léčba závislosti na opioidech
Sudafed [®] PE Quick dissolve strips	McNeil-PPC (USA)	fenylefrin HCl	nazální kongesce
Theraflu [®] Thin Strips	Novartis (Švýcarsko)	difenhydramin HCl dextromethorfan HBr	alergie, nachlazení suchý kašel
Zolmitriptan Rapidfilm [®]	Tesa Labtech (Německo)	zolmitriptan	migréna
Zuplenz [®]	Galena Biopharma (USA)	ondansetron	nauzea a zvracení

výhodný xylitol, protože působí proti vzniku zubního kazu³⁸. Pro diabetiky a ostatní pacienty s restrikcí příjmu sacharidů jsou doporučena umělá sladidla 1. generace (např. sacharin, cyklamát a aspartam) nebo 2. generace s mnohonásobně vyšší sladivostí (např. acesulfam-K, sukralosa, alitam a neotam)¹.

Pigmenty a barviva se do formulace ODF přidávají obvykle v koncentraci do 1 hm.% zpravidla za účelem zlepšení vzhledu filmu¹. Příkladem bílého pigmentu v technologii ODF je oxid titaničitý. Mezi další používaná barviva se řadí např. košenilová červená A (E124) a modrý indigokarmín (E132)^{39,40}.

Stimulátory tvorby slin zvyšují produkci slin, čímž přispívají k rychlejšímu rozpadu ODF. Produkci slinných žláz zvyšují přírodní cukry, umělá sladidla a kyselé látky, konkrétně kyseliny schválené pro využití v potravinářském průmyslu (kyselina citronová, jablečná, mléčná, askorbová nebo vinná)¹.

4. Přehled registrovaných orodispergovatelných filmů

V roce 2001 uvedla firma Pfizer na trh první ODF Listerine[®] Pocket Packs. Následně se tato léková forma ve farmaceutickém průmyslu začala prosazovat šířeji a zájem o ní vykazuje stoupající tendenci jak z pohledu výrobců, tak i pacientů^{1,4}. Přehled ODF, které byly uvedeny na trh, pro dosažení jak lokálního, tak systémového účinku uvádí

tab. I. V současné době je z uvedených příkladů v ČR registrován přípravek NiQuitin[®] Mint a Sildenafil Sandoz^{31,37}.

5. Závěr

V současné době je intenzivně studována řada technologií přípravy a pomocných látek vhodných pro formulaci ODF, jako inovativní lékové formy dostávající se do popředí zájmu farmaceutického průmyslu. Jednotlivé filmotvorné polymery, jako základní stavební prvky formulace ODF, je možno vzájemně kombinovat na základě jejich kompatibility a následně zvážit možnost přidání dalších pomocných látek, především plastifikátoru a korigencí. Z těchto důvodů narůstá počet možností, které jsou dostupné v technologii přípravy ODF a tím také zastoupení této lékové formy na farmaceutickém trhu.

Práce vznikla za podpory projektu IGA VFU Brno č. 308/2015/FaF.

LITERATURA

- Dixit R. P., Puthli S. P.: *J. Controlled Release* 139, 94 (2009).
- Preis M., Woertz C., Kleinebudde P., Breikreutz J.: *Expert Opin. Drug Delivery* 10, 1303 (2013).

3. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/ucm162038.htm>, staženo 24. 7. 2015.
4. Hoffmann E. M., Breitenbach A., Breitreutz J.: *Expert Opin. Drug Delivery* 8, 299 (2011).
5. Ministerstvo zdravotnictví ČR: *Český lékopis 2009 - Doplněk 2013*. Grada, Praha 2013.
6. Gajdziok J., Rabišková M.: *Čes. Slov. Farm.* 59, 251 (2010).
7. Siddiqui M. D. N., Garg G., Sharma P. K.: *Adv. Biol. Res.* 5, 291 (2011).
8. <http://www.ordonearresearchlibrary.com/Data/pdfs/AJPSR6.pdf>, staženo 24. 7. 2015.
9. Borges A. F., Silva C., Coelho J. F. J., Simões S.: *J. Controlled Release* 206, 1 (2015).
10. Ghodake P. P., Karande K. M., Osmani R. A., Bhosale R. R., Harkare B. R., Kale B. B.: *Int. J. Pharma Res. Rev.* 2, 41 (2013).
11. Batchelor H. K., Fotaki N., Klein S.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 73, 102 (2014).
12. Genina N., Janßen E. M., Breitenbach A., Breitreutz J., Sandler N.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85, 1075 (2013).
13. Morales J. O., McConville J. T.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 77, 187 (2011).
14. Janßen E. M., Schliephacke R., Breitenbach A., Breitreutz J.: *Int. J. Pharm.* 441, 818 (2013).
15. Nagar P., Chauhan I., Yasir M.: *Drug Invent. Today* 3, 280 (2011).
16. Pavurala N., Achenie L. E. K.: *Comput. Chem. Eng.* 71, 734 (2014).
17. Murata Y., Isobe T., Kofuji K., Nishida N., Kamaguchi R.: *Materials* 3, 4291 (2010).
18. Dahiya M., Saha S., Shahiwala A. F.: *Curr. Drug Delivery* 6, 469 (2009).
19. Boateng J. S., Auffret A. D., Matthews K. H., Humphrey M. J., Stevens H. N. E., Eccleston G. M.: *Int. J. Pharm.* 389, 24 (2010).
20. Galgatte U. C., Khanchandani S. S., Jadhav Y. G., Chaudhari P. D.: *Int. J. PharmTech Res.* 5, 1465 (2013).
21. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. (ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, London 2009.
22. Ventura I., Bianco-Peled H.: *Carbohydr. Polym.* 123, 122 (2015).
23. Ministerstvo zdravotnictví ČR: *Český lékopis 2009*. Grada, Praha 2009.
24. Kulkarni A. S., Deokule H. A., Mane M. S., Ghadge D. M.: *J. Curr. Pharm. Res.* 2, 33 (2010).
25. Rong Y., Sillick M., Gregson C. M.: *J. Food Sci.* 74, 33 (2009).
26. El-Setouhy D. A., El-Malak N. S. A.: *AAPS PharmSciTech* 11, 1018 (2010).
27. Cilurzo F., Cupone I. E., Minghetti P., Selmin F., Montanari L.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 70, 895 (2008).
28. Klemm D., Heublein B., Fink H. P., Bohn A.: *Angew. Chem., Int. Ed.* 44, 3358 (2005).
29. Jeong B., Kim S. W., Bae Y. H.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 64, 154 (2012).
30. Dvořáčková K.: *Chem. Listy* 103, 72 (2009).
31. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0188596&tab=texts>, staženo 24. 7. 2015.
32. Sakuda Y., Ito A., Sasatsu M., Machida Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 58, 454 (2010).
33. Slavkova M., Breitreutz J.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 75, 2 (2015).
34. <http://www.norgine.com/products>, staženo 24. 7. 2015.
35. Gajdziok J., Vetchý D.: *Chem. Listy* 106, 632 (2012).
36. Mašková E., Kubová K., Vetchý D.: *Chem. Listy* 109, 20 (2015).
37. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0165159&tab=texts>, staženo 24. 7. 2015.
38. Milgrom P., Zero D. T., Tanzer J. M.: *Acad. Pediatr.* 9, 404 (2009).
39. Preis M., Pein M., Breitreutz J.: *Pharmaceutics* 4, 551 (2012).
40. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0188596&tab=texts>, staženo 24. 7. 2015.
41. <http://www.tesa-labtec.com/eng/company/press/apr-and-labtec-announce-approval-in-europe-of-zolmitriptan-rapidfilm,3097354,1.html>, staženo 24. 7. 2015.

V. Walicová, J. Gajdziok, and D. Vetchý
(Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno): **Orodispersible Films, Technologies of Their Manufacturing and Specific Excipients**

Orodispersible films represent a modern fast dissolving dosage form. They are commonly referred to as a thin flexible film that readily dissolves or disperses in the oral cavity. To apply this innovative drug delivery system, no water or swallowing is needed. Furthermore, they provide a rapid onset of action and can enhance compliance of specific patient groups (especially paediatric and geriatric). Manufacturing the orodispersible films is a flexible process. At present, solvent-casting technique and hot-melt extrusion are methods of choice. Main constitutive excipients are film-forming polymers. Other basic excipients are plasticizers and, in many cases, taste and smell masking substances. Orodispersible films are nowadays available on the market and, in the future, they will undoubtedly compete with orodispersible tablets.